Préparation et présentation de rapports de synthèse pour les drogues et les produits de santé naturels commercialisés

Document d'orientation à l'intention de l'industrie

Date d'entrée en vigueur : Le 23 mai 2018

Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Preparing and Submitting Summary Reports for Marketed Drugs and Natural Health Products - Guidance Document for Industry

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : mai 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-235/2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-26507-0
Pub. : 180055

Avant-propos

Les documents d'orientation visent à donner des renseignements sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Ils fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les documents d'orientation sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter de ces autres approches avec les responsables du programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le document d'orientation afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec les sections pertinentes des autres documents d'orientation qui s'appliquent.

Table des matières

1 Introduction 1

1.1 Portée et application 1
1.2 Objectifs 1
1.3 Renseignements généraux 1

2 Rapports de synthèse annuels 3

2.1 Préparation et tenue à jour des rapports de synthèse annuels 3
2.2 Formats acceptables des rapports de synthèse annuels 4
2.2.1 Format des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) 4
2.2.2 Format des rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) 5
2.2.3 Format des rapports de synthèse annuels autre que le format de l'ICH 5
2.2.4 Format des rapports de synthèse annuels sur les produits de santé naturels 7
2.3 Sections propres au contexte canadien 9
2.4 Informer Santé Canada d'un changement aux risques et aux avantages 9
2.5 Utilisation des examens étrangers 10
2.6 Absence de réactions indésirables pendant une période de déclaration 10

3 Rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation 11

3.1 Format acceptable des rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation 11

4 Procédures de présentation des rapports de synthèse annuels et des rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation 13

4.0.1 Exigences relatives au format eCTD 13
4.0.2 Exigences relatives au format autre que le format eCTD 13
4.1 Demandes d'information sur l'avancement des présentations 13

Annexe 1 – Loi et règlements concernant les rapports de synthèse annuels et les rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation 15

Annexe 2 – Glossaire 17

Annexe 3 – Coordonnées 21

Annexe 4 – Liste des lignes directrices pertinentes 23

Annexe 5 – Liste(s) sommaire(s) et tableaux de synthèse 25

1 Introduction

1.1 Portée et application

L'objectif du présent document d'orientation est d'aider les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) à respecter les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues*, du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels* relatives à la préparation et à la présentation de rapports de synthèse annuels (RSA) et de rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation (RSSP).

Un RSA est une évaluation exhaustive de tous les renseignements connus sur l'innocuité d'une drogue ou d'un produit de santé naturel (PSN) commercialisé. Il est préparé par le DAMM pour fournir une mise à jour sur le profil d'innocuité à l'échelle mondiale à des intervalles établis après l'homologation.

Un RSSP est une analyse critique et concise d'un problème d'innocuité ou d'efficacité précis qui est préparée à la demande du ministre. Il est préparé par le DAMM à la demande de Santé Canada.

Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document s'appliquent aux produits suivants[1] destinés aux humains :

- médicaments pharmaceutiques (ce qui inclut ceux vendus sur ordonnance et ceux en vente libre);
- produits biologiques visés à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (ce qui inclut les produits biotechnologiques, les vaccins et les produits du fractionnement du sang);
- médicaments radiopharmaceutiques visés à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*;
- produits de santé naturels mentionnés à l'article 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*; et
- combinaison de produits (médicament et instrument).

Le sang et ses composants, ainsi que les cellules, les tissus et les organes sont exclus.

Le présent document d'orientation ne s'applique **pas** aux rapports de synthèse fournis aux directions générales dans le cadre de la présentation d'une autorisation préalable à la mise en marché, ou pour remplir une condition d'une autorisation de mise en marché.

1.2 Objectifs

Le présent document d'orientation a été conçu pour :

- préciser les attentes de Santé Canada relativement à la préparation des RSA et des RSSP;
- présenter un survol des procédures de présentation des RSA et des RSSP à Santé Canada.

1.3 Renseignements généraux

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la pharmacovigilance représente la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

Santé Canada encourage et surveille les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) de l'industrie. Les DAMM sont les principaux responsables de l'innocuité de leurs produits et doivent se conformer aux exigences des lois et des règlements du Canada. Santé Canada assume la responsabilité de faire respecter les exigences législatives et réglementaires canadiennes et d'assurer le suivi des risques associés aux produits commercialisés.

En plus des exigences législatives et réglementaires canadiennes, Santé Canada s'harmonise dans la mesure du possible avec les pratiques exemplaires en vigueur à l'échelle internationale. À titre de membre officiel de *l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), Santé Canada entend adopter et mettre en application les lignes directrices de l'ICH.

En 1996, l'ICH a approuvé la ligne directrice E2C de l'ICH, *Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV) relatifs aux médicaments commercialisés*, qui donnait des orientations sur le format et le contenu des mises à jour sur l'innocuité. La ligne directrice E2C(R1) de l'ICH a harmonisé les exigences en matière de rapports périodiques d'innocuité pour les DAMM et a fourni un format international commun. Le 1er avril 2010, Santé Canada a adopté l'E2C(R1) de l'ICH et a mis en œuvre un projet pilote de deux ans axé sur les risques pour l'examen du cadre réglementaire des RPPV. Depuis, le milieu de la pharmacovigilance a évolué, obligeant ainsi la réévaluation du rôle des RPPV à l'égard des documents sur l'innocuité présentés aux organismes de réglementation.

En décembre 2012, l'ICH a finalisé la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH : *Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)*. Le 1er mars 2013, Santé Canada a annoncé aux parties prenantes l'adoption de la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH. Cette ligne directrice permet de garantir aux autorités la disponibilité de l'information sur l'innocuité des produits à l'échelle mondiale à des intervalles établis après la commercialisation, avec une efficacité maximale et l'élimination du dédoublement. Le format des RPEAR permettra aux DAMM de préparer une analyse complète, cumulative, concise et critique des nouveaux renseignements sur les risques et les avantages de leurs produits et de réaliser une évaluation du profil risques-avantages global des produits.

2 Rapports de synthèse annuels

Produits visés par le *Règlement sur les aliments et drogues*

Conformément à l'article C.01.018 du *Règlement sur les aliments et drogues*[2], le DAMM doit, annuellement, et lorsque le ministre de la Santé lui en fait la demande, mener une analyse concise et critique des réactions indésirables (RI) et des réactions indésirables graves à une drogue et préparer un rapport de synthèse sur les déclarations reçues au cours des douze derniers mois.

Lors de l'élaboration du rapport, le DAMM doit déterminer s'il y a eu ou non un changement important (consulter la section 2.4 ci-après) du profil risques-avantages du médicament. L'interprétation courante du profil risques-avantages est une réflexion de l'équilibre global entre les avantages potentiels du produit et ses risques établis, d'après les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité, et à la lumière de la façon dont ces données probantes sont mises en relation avec des conditions réelles d'utilisation sur le marché[3]. Si le DAMM conclut à un changement important du profil risques-avantages, il doit en informer sans tarder le ministre par écrit, si ce n'est déjà fait. L'accent devrait être mis sur l'importance clinique d'un tel changement.

Les RSA ne devraient pas porter sur les problèmes liés à la qualité ou aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), à moins que ces problèmes ne donnent lieu à des résultats cliniques indésirables. Une distinction devrait être faite entre les problèmes d'innocuité liés aux BPF et ceux liés aux ingrédients.

Si Santé Canada détermine que l'examen de l'innocuité ou de l'efficacité d'un médicament est nécessaire, une demande peut être présentée au DAMM, en vertu des paragraphes C.01.018(5) et (6) du *Règlement sur les aliments et drogues*, pour présenter un RSA ou des fiches d'observation (de préférence celles du Council for International Organizations of Medical Sciences [CIOMS]) de toutes les RI qui sont connues du DAMM.

Produits visés par le *Règlement sur les produits de santé naturels*

Conformément au *Règlement sur les produits de santé naturels*[4], le DAMM ou le titulaire doit, annuellement, préparer et tenir à jour un rapport de synthèse qui contient une analyse concise et critique de toutes les RI relatives à un PSN qui sont survenues au Canada et de toutes les RI graves et imprévues relatives à un PSN qui sont survenues à l'étranger, déclarées au cours des douze derniers mois. Si le ministre a des motifs raisonnables de croire que le PSN peut ne plus être sûr lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées, il peut demander que des rapports de synthèse, des rapports de synthèse provisoires et toutes les RI devant faire l'objet d'une fiche d'observation soient présentés à Santé Canada dans les 30 jours suivant la réception de la demande par le DAMM ou le titulaire.

2.1 Préparation et tenue à jour des rapports de synthèse annuels

Le DAMM ou une partie concernée[5] doit s'assurer que toutes les exigences réglementaires du *Règlement sur les aliments et drogues* ou du *Règlement sur les produits de santé naturels* sont respectées. Pour obtenir de plus amples précisions sur les responsabilités liées aux exigences de déclaration après la mise en marché d'un médicament du DAMM et de l'importateur, veuillez vous reporter au document *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) (GUI-0102)* de Santé Canada (consulter l'annexe 4).

L'exigence de préparer des RSA commence à la date à laquelle le DAMM amorce la vente[6] du produit au Canada. La période de douze mois sur laquelle porte le RSA doit être spécifiée par le DAMM. Santé Canada souhaite que les RSA soient préparés avec des dates de clôture des informations harmonisées qui reposent sur la date de mise en marché internationale[7] (DMMI) de la substance active. Si le DAMM n'est pas en mesure de déterminer la DMMI, il devrait consulter la liste des dates de référence de l'Union européenne (DRUE)[8]. Dans le cas des PSN, la date de la première homologation au Canada doit être utilisée.

Ces rapports doivent être présentés à Santé Canada dans certaines circonstances :

- à la demande de Santé Canada;
- pour respecter un engagement.

Santé Canada s'attend à ce qu'un exemplaire du RSA soit joint à la lettre d'avis, si le rapport révèle qu'il y a eu un changement important du profil risques-avantages.

Tous les RSA doivent être conservés sur place par le DAMM ou être faciles d'accès et doivent, sur demande, être présentés à Santé Canada dans un délai de 30 jours civils suivant la demande, à moins d'indications contraires.

Santé Canada demande d'inclure des identificateurs uniques canadiens appropriés (DIN, DIN-HM, NPN) dans les RSA pour qu'il soit plus facile d'établir un lien entre le rapport et d'autres renseignements sur le produit commercialisé.

2.2 Formats acceptables des rapports de synthèse annuels

Selon la nature du produit et la préférence du DAMM, un certain nombre de formats sont jugés acceptables pour préparer les RSA.

Les renseignements inclus dans le RSA varieront selon les données sur les RI connues du DAMM. S'il est impossible de remplir une section, ce fait doit être mentionné et expliqué.

Pour préparer un RSA ou un RSSP, Santé Canada s'attend à ce que les DAMM vérifient si leurs dossiers sont complets en se servant de la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance, afin d'avoir des renseignements complets aux fins d'évaluation. Il est possible d'obtenir de plus amples renseignements concernant l'obtention de cas de la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance sur le site Web de Santé Canada[9].

Les formats acceptables pour la préparation des RSA comprennent notamment les suivants.

2.2.1 Format des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)

Santé Canada préfère que les DAMM préparent les RSA en suivant le format des RPEAR, dans le respect des normes définies dans la ligne directrice E2C(R2)[10] de l'ICH. Les RPEAR doivent être préparés chaque année en respectant l'intervalle de temps pour la présentation (c.-à-d. entre la date de clôture des informations et la préparation) défini dans la ligne directrice EC2(R2) de l'ICH. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le format et le contenu d'un RPEAR, veuillez consulter la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH[10]. Santé Canada peut continuer d'exiger des sections supplémentaires de renseignements, s'il y a lieu (p. ex. listes sommaires).

2.2.2 Format des rapports périodiques de pharmacovigilance (RPPV)

Le format des RPPV, conforme aux normes définies dans la ligne directrice E2C(R1) de l'ICH, est également jugé acceptable par Santé Canada. À moins d'indications contraires de Santé Canada, les RPPV doivent être préparés chaque année en respectant l'intervalle de temps pour la présentation (c.-à-d. entre la date de clôture des informations et la préparation) défini dans la ligne directrice E2C(R1) de l'ICH, qui est disponible sur demande à Santé Canada.

2.2.3 Format des rapports de synthèse annuels autre que le format de l'ICH

Il est également acceptable de préparer un RSA en se fondant sur un format autre que celui de l'ICH, qui tient non seulement compte des déclarations de RI, mais également d'autres sources de renseignements qui peuvent être nécessaires pour l'analyse. Ces sources de renseignements pourraient comprendre les plaintes des consommateurs relatives aux effets secondaires (épisodes symptomatiques) et les renseignements accessibles au public (p. ex. médias sociaux ou reportages des médias relatifs aux effets secondaires).

Le cas échéant, les DAMM doivent inclure dans leur analyse : des renseignements sur les nouveaux problèmes d'innocuité (p. ex. sites Web étrangers sur la réglementation, ouvrages scientifiques relatifs au produit ou à un ou à des ingrédients suspects, et mesures prises par d'autres DAMM concernant des produits comparables). La collecte de ces renseignements s'inscrit dans le cadre de la surveillance constante de l'innocuité après la mise en marché effectuée par les DAMM (analyse environnementale). Le moment, la fréquence et la nature appropriés de l'analyse environnementale seraient fonction de facteurs tels que le profil de risque du produit, tout problème connu ou tout nouveau problème précis, la planification du rapport de synthèse, etc. Les problèmes d'innocuité relevés et potentiels, ainsi que les lacunes en matière de connaissances (p. ex. toxicité chez les groupes vulnérables, interactions avec d'autres produits, nouveaux profils d'utilisation) peuvent nécessiter une surveillance plus active.

La préparation d'un RSA devrait se traduire par un accroissement des connaissances cumulatives sur l'innocuité du produit dans des situations réelles, qui est évalué en fonction des renseignements de référence disponibles sur l'innocuité (p. ex. monographies du produit, fiches signalétiques de base de l'entreprise, ou renseignements de base de l'entreprise sur l'innocuité, appelés également « renseignements de référence sur l'innocuité globaux »).

Il peut survenir des problèmes d'innocuité, même pour des produits dont le profil d'innocuité est bien établi. Le degré d'analyse nécessaire pour le RSA est fonction de la nature et de la quantité des renseignements recueillis. Les RSA résument et intègrent de nouvelles connaissances cumulatives sur l'innocuité tirées de l'expérience acquise pendant la période de déclaration.

Santé Canada s'attend à ce que les RSA d'un format autre que celui de l'ICH comprennent les renseignements suivants.

- Introduction.
- Sommaire des changements (le cas échéant) survenus concernant ce qui est connu à propos de l'innocuité du produit, en fonction des renseignements recueillis pendant la période de déclaration.
- Renseignements de référence de base sur l'innocuité, de préférence les renseignements de base de l'entreprise sur l'innocuité ou les fiches signalétiques de base de l'entreprise, le cas échéant. Si ces renseignements ne sont pas disponibles, d'autres documents qui reflètent les connaissances de base sur

l'innocuité relatives aux produits homologués canadiens doivent être inclus, comme la monographie du produit, les renseignements approuvés sur l'étiquetage ou le libellé de l'autorisation de mise sur le marché. Le type de documents devrait être mentionné.

- Renseignements sur les importantes mesures réglementaires au Canada et à l'étranger (le cas échéant) touchant l'innocuité pendant la période de déclaration.
- Exposition du patient (pour obtenir des précisions, consulter la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH)[10], y compris l'exposition au Canada. Les renseignements de base comprendraient les renseignements sur les ventes.
- Analyse critique visant à déterminer, depuis la dernière période de déclaration, s'il y a eu un changement général du profil d'innocuité du produit, laquelle tient compte, s'il y a lieu :
    - d'un changement important des caractéristiques des RI prévues ou du profil global d'innocuité du produit de santé (p. ex. gravité, résultats, population cible, changements de l'efficacité, tendances relatives à l'utilisation);
    - des réactions graves et imprévues, mettant en perspective le nombre total de rapports depuis la mise en marché;
    - des réactions non graves et imprévues dans les sous-groupes vulnérables;
    - d'une augmentation de la fréquence de la déclaration de réactions prévues, y compris des commentaires indiquant si l'on croit que les données reflètent une modification importante des occurrences de la RI;
    - des modifications majeures dans les taux de déclaration après la mise en marché, y compris de la prise en considération de l'exposition des patients;
    - d'un nouvel enjeu lié à l'innocuité et associé aux éléments suivants :
        - interactions, y compris les interactions médicamenteuses,
        - cas de surdose, délibérée ou accidentelle, et leur traitement,
        - abus de médicaments, mauvais usage ou emploi non conforme à l'étiquette,
        - événements positifs ou négatifs durant la grossesse ou l'allaitement,
        - expériences des sous-groupes vulnérables (p. ex. enfants, aînés, personnes ayant des troubles associés à un organe),
        - effets d'un traitement à long terme.
- Autres renseignements qui sont nécessaires à l'analyse (p. ex. plaintes des consommateurs liées à l'innocuité, renseignements touchant l'efficacité, nouveaux renseignements, renseignements propres à un produit ou à un problème, renseignements sur l'innocuité accessibles au public).
- Conclusion quant à savoir si un changement important est survenu concernant ce qui est connu à propos des risques et des avantages d'un produit de santé durant la période visée par le rapport.
- Une ou des listes sommaires (pour obtenir des renseignements sur les listes sommaires, consulter l'annexe 5), des RI, et des tableaux de synthèse.

Les DAMM sont encouragés à utiliser la terminologie du dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA)[11] pour analyser et présenter les données.

Les RSA doivent être préparés dans les 70 jours suivant la date de clôture des informations. Ils doivent refléter avec précision la collecte et l'analyse effectuées ainsi que les renseignements utilisés.

Un RSA doit être préparé sous la forme d'un résumé cumulatif à partir de la date de la première homologation (PSN) ou de la première vente au Canada.

2.2.4 Format des rapports de synthèse annuels sur les produits de santé naturels

Les exigences relatives aux RSA du *Règlement sur les produits de santé naturels* sont différentes de celles du titre 1 du *Règlement sur les aliments et drogues* (consulter l'annexe 1 : Loi et règlements concernant les rapports de synthèse annuels et les rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation). Le format de l'ICH est privilégié pour préparer des RSA, mais un format plus simple est également acceptable en ce qui concerne les RSA sur les PSN.

Les DAMM devraient inclure dans leur analyse, s'il y a lieu, des renseignements sur les nouveaux problèmes d'innocuité relatifs au produit, ou à l'un ou à l'ensemble de ses ingrédients. La collecte de ces renseignements s'inscrit dans le cadre de la surveillance constante de l'innocuité après la mise en marché effectuée par les DAMM (analyse environnementale). Le moment, la fréquence et la nature appropriés de l'analyse environnementale seraient fonction de facteurs tels que le profil de risque du produit, tout problème connu ou tout nouveau problème précis, la planification du rapport de synthèse, etc. Les problèmes d'innocuité relevés et potentiels ou les lacunes en matière de connaissances (p. ex. toxicité chez les groupes vulnérables, interactions avec d'autres produits ou nouveaux profils d'utilisation) peuvent dénoter la nécessité d'une surveillance plus active.

La préparation d'un RSA devrait se traduire par un accroissement des connaissances cumulatives sur l'innocuité du produit dans des situations réelles, qui est évalué en fonction des renseignements de référence disponibles sur l'innocuité (p. ex. monographies du produit et des ingrédients, fiches signalétiques de base de l'entreprise, renseignements de base de l'entreprise sur l'innocuité, appelés également « renseignements de référence sur l'innocuité globaux »).

Il peut survenir des problèmes d'innocuité, même pour des produits dont le profil d'innocuité est bien établi. Le degré d'analyse nécessaire pour le RSA est fonction de la nature et de la quantité des renseignements recueillis. Les RSA résument et intègrent de nouvelles connaissances cumulatives sur l'innocuité tirées de l'expérience acquise pendant la période de déclaration.

Santé Canada s'attend à ce que les RSA préparés pour les PSN d'un format autre que celui de l'ICH comprennent les renseignements suivants.

- Introduction.
- Sommaire des changements (le cas échéant) survenus concernant ce qui est connu à propos de l'innocuité du produit, en fonction des renseignements recueillis pendant la période de déclaration.
- Renseignements de référence de base sur l'innocuité, de préférence les renseignements de base de l'entreprise sur l'innocuité ou les fiches signalétiques de base de l'entreprise, le cas échéant. Si ces renseignements ne sont pas disponibles, d'autres documents qui reflètent les connaissances de base sur l'innocuité relatives aux produits homologués canadiens doivent être inclus, comme la monographie du produit, les renseignements approuvés sur l'étiquetage ou le libellé de l'autorisation de mise sur le marché. Le type de documents devrait être mentionné.
- Renseignements sur les importantes mesures réglementaires au Canada et à l'étranger (le cas échéant) touchant l'innocuité pendant la période de déclaration.
- Exposition du patient (pour obtenir des précisions, consulter la ligne directrice E2C(R2) de l'ICH)[10], y compris l'exposition au Canada. Les renseignements de base comprendraient les renseignements sur les ventes.

- Analyse critique qui englobe les points suivants.
    - Toutes les RI connues qui sont survenues au Canada.
    - Les RI graves et imprévues qui sont survenues au Canada ou à l'étranger au cours des douze derniers mois, lorsque le produit est utilisé selon les doses normales ou selon des doses expérimentales aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification des fonctions organiques chez l'être humain.
- Conclusion sur l'innocuité du produit dans des situations réelles.

Les DAMM sont encouragés à tenir compte des points suivants lorsqu'ils préparent l'analyse critique.

- Modifications des caractéristiques des RI prévues ou du profil global d'innocuité du produit de santé (p. ex. gravité, résultats, population cible, modifications de l'efficacité et tendances relatives à l'utilisation).
- Réactions graves et imprévues, mettant en perspective le nombre total de rapports depuis la mise en marché.
- Réactions non graves et imprévues dans les sous-groupes vulnérables.
- Augmentation de la fréquence des rapports de réactions prévues.
- Modifications majeures dans les taux de déclaration après la mise en marché, en tenant compte de l'exposition des patients.
- Facteurs supplémentaires, par exemple :
    - interactions, y compris celles avec d'autres médicaments ou d'autres PSN;
    - cas de surdose, délibérée ou accidentelle, et leur traitement;
    - abus de médicaments, mauvais usage ou emploi non conforme à l'étiquette;
    - événements positifs ou négatifs durant la grossesse ou l'allaitement;
    - expériences des sous-groupes vulnérables (p. ex. enfants, aînés, personnes ayant des troubles associés à un organe);
    - effets d'un traitement à long terme.
- Autres renseignements qui sont nécessaires à l'analyse (p. ex. plaintes des consommateurs liées à l'innocuité, renseignements touchant l'efficacité, nouveaux renseignements, renseignements propres à un produit ou à un problème, renseignements sur l'innocuité accessibles au public).

Les DAMM sont encouragés à annexer la ou les listes sommaires (pour obtenir des renseignements sur les listes sommaires, consulter l'annexe 5) des RI, ainsi que les tableaux de synthèse.

Les renseignements inclus dans le RSA varieront selon les données sur les RI connues du DAMM. S'il est impossible de remplir une section, ce fait doit être mentionné et justifié, en citant les raisons à cet égard. Les raisons peuvent comprendre notamment, par exemple, l'absence de nouveaux renseignements importants.

Les DAMM sont encouragés à utiliser la terminologie du MedDRA[11] pour analyser et présenter les données.

Les RSA doivent être préparés dans les 70 jours suivant la date de clôture des informations. Dans tous les cas, les RSA doivent refléter avec précision la collecte et l'analyse effectuées ainsi que les renseignements utilisés.

Un RSA doit être préparé sous la forme d'un résumé cumulatif à partir de la date de la première homologation au Canada.

2.3 Sections propres au contexte canadien

Même si les rapports de synthèse périodiques normalisés (p. ex. RPEAR et RPPV) sont utilisés à l'échelle mondiale, des différences régionales peuvent exister. Les fabricants doivent examiner la nécessité d'inclure une section propre au contexte canadien lorsqu'ils préparent un RSA à présenter à Santé Canada. Les données propres au contexte canadien comprennent les suivantes.

- Réactions indésirables à drogue au Canada.
- Renseignements tels que des données épidémiologiques sur la maladie ou les maladies visées ou les facteurs de risque qui reflètent les indications autorisées au Canada dans les cas où celles-ci diffèrent des indications autorisées dans d'autres pays.
- Références à la dernière version disponible du libellé de l'autorisation de mise sur le marché (p. ex. monographies de produits canadiennes [MPC]; renseignements de la Base de données sur les produits de santé naturels homologués[12]; étiquettes des produits finis).
- Renseignements concernant l'exposition des patients canadiens.
- Expérience après la commercialisation dans le contexte canadien.
- Évocation des activités de pharmacovigilance dans le contexte canadien.
- Comparaison des dossiers sur les RI avec la base de données Canada Vigilance de Santé Canada.
- Données applicables au contexte canadien, en ce qui concerne les stratégies d'atténuation des risques et l'évaluation de leur efficacité.

Les sections propres au contexte canadien peuvent être présentées sous la forme d'un rapport de synthèse spécifique pour le Canada, ou d'un addenda ou d'une annexe à un rapport de synthèse déjà préparé.

2.4 Informer Santé Canada d'un changement aux risques et aux avantages

Conformément à l'article C.01.018 du *Règlement sur les aliments et drogues*[2], au moment de préparer le RSA, le DAMM doit déterminer si un changement important est survenu concernant ce qui est connu à propos des risques et des avantages du médicament. Si le DAMM conclut à partir du RSA qu'il y a eu un changement important, il doit en aviser sans tarder Santé Canada en envoyant une lettre au Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI) (pour obtenir les coordonnées, consulter l'annexe 3), si ce n'est déjà fait. L'avis devra comprendre le RSA le plus récent et une lettre d'accompagnement expliquant que ces renseignements sont soumis en vertu des exigences en matière de déclaration précisées au paragraphe C.01.018(4) du *Règlement sur les aliments et drogues*. La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) pourra requérir des renseignements supplémentaires à la suite de la réception d'un tel avis.

Dans le cas des PSN, en plus du respect des exigences réglementaires concernant la déclaration de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité, Santé Canada encourage les DAMM à aviser sans tarder la DPSC s'ils concluent, d'après le RSA, qu'un changement important est survenu concernant ce qui est connu à propos des risques et des avantages d'un PSN.

Des exemples d'un changement important survenu concernant ce qui est connu à propos des risques et des avantages d'un produit de santé comprennent notamment un changement important dans la fréquence ou la gravité d'un risque connu (p. ex. augmentation soudaine des rapports d'allongement de l'intervalle QT) ou l'établissement d'un risque grave jusqu'alors inconnu (p. ex. nouveau risque d'insuffisance hépatique, nouveaux emplois non conformes à l'étiquette).

Si vous avez des questions sur ce qui constitue un changement important, veuillez communiquer avec le bureau concerné afin d'obtenir des réponses (pour obtenir les coordonnées, consulter l'annexe 3).

2.5 Utilisation des examens étrangers

Lorsqu'il s'agit de présenter des RSA à Santé Canada, il faut également fournir, s'ils sont disponibles, des examens de rapports de synthèse périodiques ou des documents équivalents, des examens ou des évaluations de l'innocuité d'une RI particulière effectués par des autorités réglementaires des États-Unis (Food and Drug Administration des États-Unis) ou la procédure centralisée de l'Union européenne (Agence européenne des médicaments). Il serait souhaitable de suivre cette étape à la présentation du RSA. Si l'examen étranger est obtenu dans un délai raisonnable à la suite de la présentation du RSA, veuillez en informer le bureau responsable. Il est également possible d'envisager l'utilisation d'examens d'autres autorités réglementaires étrangères s'ils sont en français ou en anglais.

2.6 Absence de réactions indésirables pendant une période de déclaration

Si le DAMM ne reçoit aucune RI pendant une période de déclaration, il faut tout de même préparer et tenir à jour annuellement un RSA, y compris toutes les sections pertinentes. Dans tous les cas, Santé Canada s'attend à ce que le DAMM vérifie les renseignements de la base de données Canada Vigilance. Si la base de données Canada Vigilance renferme des fiches d'observation, celles-ci doivent être insérées dans le RSA.

3 Rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation

Santé Canada peut demander en tout temps au DAMM de procéder à une analyse d'un problème d'innocuité ou d'efficacité particulier concernant une drogue en exigeant qu'un RSSP soit présenté pour le problème en question. Par exemple, un RSSP peut être exigé à la suite d'un examen d'un RPPV ou d'un RPEAR, ou à titre d'analyse ciblée indépendante.

En vertu du paragraphe C.01.019(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, Santé Canada peut, aux fins d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la drogue, demander par écrit au fabricant de présenter un RSSP. Un RSSP comprend une analyse critique et concise des RI à une drogue et des RI graves à une drogue qui sont connues du fabricant et qui sont associées au sujet de préoccupation que le ministre a demandé à celui-ci d'analyser. Après avoir donné au fabricant la possibilité de se faire entendre, le ministre précise un délai raisonnable, selon les circonstances, pour la présentation du rapport. Habituellement, un délai de 30 jours est exigé pour la présentation du rapport. Toutefois, ce délai peut être de moins de 30 jours s'il faut obtenir les renseignements rapidement afin de déterminer si le médicament présente un risque grave et imminent pour la santé humaine.

Le *Règlement sur les produits de santé naturels* ne comporte aucune disposition sur les RSSP. Toutefois, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des PSN, Santé Canada peut demander par écrit au DAMM de lui présenter un RSSP.

3.1 Format acceptable des rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation

Les renseignements demandés dans un RSSP peuvent comprendre ce qui suit, sans s'y limiter :

- la définition médicale de la ou des RI concernant le sujet du rapport;
- une description de la stratégie de recherche utilisée pour extraire les cas (p. ex. à partir de bases de données);
- une analyse sommaire détaillée des cas; les renseignements devront porter, mais non exclusivement, sur les aspects suivants : la rubrique de tous les effets; les commentaires du DAMM sur les cas; une analyse sommaire de la relation temporelle entre l'administration du produit et la survenue de l'effet; une analyse sommaire des facteurs de risque éventuels et des variables confusionnelles;
- les données sur l'exposition des patients canadiens et d'autres pays en ce qui a trait aux patients-années et au nombre total de patients exposés, si elles sont disponibles;
- les renseignements de référence de base sur l'innocuité (p. ex. renseignements de base de l'entreprise sur l'innocuité, les fiches signalétiques de base de l'entreprise), les étiquettes du produit fini et d'autres documents, comme la monographie du produit, la norme relative à l'étiquetage ou les renseignements sur les étiquettes approuvées, qui tiennent compte des exigences canadiennes en matière d'entrée sur le marché;
- une conclusion sur l'innocuité ou l'efficacité du produit en ce qui a trait à l'occurrence de ces événements et, s'il y a lieu, toute mesure prévue d'atténuation des risques ou tout changement au plan de gestion des risques, à la monographie du produit ou à l'étiquetage;
- une copie de tous les rapports du CIOMS relativement à une RI d'intérêt signalée au sujet de l'utilisation du produit depuis sa date de mise en marché internationale, si elle n'a pas été déjà présentée. Si le nombre de rapports du CIOMS est important et devient excessif, veuillez communiquer avec le bureau concerné afin de discuter de solutions.

Dans certains cas, des renseignements supplémentaires peuvent être nécessaires; ce fait sera mentionné dans la lettre que Santé Canada adresse au DAMM.

4 Procédures de présentation des rapports de synthèse annuels et des rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation

Les RSA et les RSSP doivent être présentés à Santé Canada uniquement en format électronique et en français ou en anglais.

4.0.1 Exigences relatives au format eCTD

Santé Canada recommande fortement que les documents électroniques soient présentés en format Electronic Common Technical Document (eCTD). Les RSA et les RSSP présentés dans ce format doivent être préparés selon les sections applicables de la *Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format Electronic Common Technical Document* (consulter l'annexe 4) publiée sur le site Web de Santé Canada.

4.0.2 Exigences relatives au format autre que le format eCTD

Santé Canada acceptera aussi les documents électroniques en format « électronique autre que le format eCTD ». Les RSA et les RSSP présentés dans ce format doivent être préparés selon les sections applicables de la *Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD »* (consulter l'annexe 4) publiée sur le site Web de Santé Canada.

4.1 Demandes d'information sur l'avancement des présentations

En ce qui concerne les médicaments, les DAMM peuvent accéder à des renseignements concernant leurs propres présentations par l'entremise du Système de suivi des présentations de drogues – Accès de l'industrie (SSPD-AI).

Les DAMM ayant des questions au sujet de l'avancement de leur présentation peuvent communiquer avec le bureau concerné (pour obtenir les coordonnées, consulter l'annexe 3). L'information sera transmise aux DAMM dans le respect de la confidentialité du processus et sans porter de jugement sur la décision finale de Santé Canada quant à la présentation.

Annexe 1 – Loi et règlements concernant les rapports de synthèse annuels et les rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation

Les articles de la loi et des règlements applicables qui établissent les exigences en matière de rapports de synthèse, notamment les RSA et les RSSP, sont énumérés ci-après.

Loi sur les aliments et drogues
Définitions drogue

Règlement sur les aliments et drogues
Définition de la réaction indésirable à une drogue - C.01.001(1)
Interdiction - C.01.016
Rapports sur les réactions indésirables graves aux drogues - C.01.017
Rapport de synthèse annuel et fiches d'observation - C.01.018
Rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation - C.01.019
Tenue de dossiers - C.01.020
Drogues nouvelles - C.08.001, C.08.002(1), C.08.007, C.08.008

Règlement sur les produits de santé naturels
Définitions 1(1)
réaction indésirable
produit de santé naturel
Article 24

Annexe 2 – Glossaire

Date de mise en marché internationale (DMMI)
Date de la première autorisation de mise en marché pour tout produit contenant une quelconque substance active autorisée pour toute entreprise dans le monde.

Date de référence de l'Union européenne (DRUE)
La date de référence de l'Union européenne correspond à la date de la première autorisation de mise en marché d'un médicament contenant la substance active ou une combinaison de substances actives dans l'UE ou encore à la plus ancienne des dates connues des autorisations de mise en marché d'un médicament contenant la substance active ou une combinaison de substances actives.

Détenteur d'une autorisation de mise en marché (DAMM)
Aux fins du présent document d'orientation, le détenteur d'autorisation de mise en marché est l'entité qui détient l'Avis de conformité (AC), le numéro d'identification d'un médicament (DIN), le numéro de produit naturel (NPN), le numéro de remède homéopathique (DIN-HM) ou la licence de mise en marché.

Drogue
Selon la *Loi sur les aliments et drogues*[13], sont compris parmi les drogues les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

a. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
b. à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
c. à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

International Council for Harmonisation (ICH)
Le International Council for Harmonisation est une initiative conjointe des organismes de réglementation et de l'industrie portant sur l'harmonisation à l'échelle internationale des exigences réglementaires applicables aux produits pharmaceutiques. Cela est réalisé par l'élaboration et la mise en place de lignes directrices et de normes techniques harmonisées touchant l'élaboration, l'homologation et la surveillance des produits pharmaceutiques. Santé Canada s'engage à adopter et à mettre en œuvre les directives de l'ICH.

Libellé de l'autorisation de mise sur le marché
L'autorisation de mise sur le marché (AMM) comprend tous les renseignements figurant sur l'étiquette (MPC, information posologique, encarts, etc.) qui accompagnent l'AC, dans le document d'attribution du DIN, et sur toute étiquette connexe du médicament. Cette information est tirée de l'examen des renseignements qui doivent être fournis en vue de l'examen réglementaire et de l'autorisation, comme prévu dans la *Loi sur les aliments et drogues*, dans son règlement d'application (ainsi que dans les documents d'orientation et les politiques sur leur interprétation).

En ce qui concerne les PSN, l'AMM comprend tous les renseignements figurant sur l'étiquette (p. ex. renseignements sur les risques) qui accompagnent la licence de mise en marché, dans le document d'attribution du NPN ou du DIN-HM, et sur toute étiquette connexe du PSN.

Pharmacovigilance
L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « pharmacovigilance » comme la science et les activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié à un médicament.

Produit de santé naturel (PSN)
Une substance mentionnée à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits naturels*[4], une combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits naturels*, un remède homéopathique ou un remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

a. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
b. à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
c. à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

La présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* ou qui contient l'une de ces substances.

Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)
Le RPEAR est un document de pharmacovigilance visant à présenter une analyse exhaustive, concise et critique des éléments d'information nouveaux ou émergents sur les risques d'un produit et sur ses avantages pour ses indications approuvées, afin de permettre une évaluation du profil risques-avantages global du produit. La ligne directrice mise à jour E2C(R2) de l'ICH fait en sorte que les rapports de synthèse annuels des produits commercialisés aient pour rôle d'être des rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques en couvrant : l'évaluation de l'innocuité, l'évaluation de tous les renseignements pertinents disponibles auxquels les DAMM ont accès et l'évaluation des avantages et des risques.

Rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV)
Le RPPV constitue un mécanisme pratique et réaliste pour la synthèse des données, compilées à intervalles donnés, sur l'innocuité et pour les évaluations globales de l'innocuité. Il s'agit d'un outil dont se servent les DAMM pour l'analyse systématique des données sur l'innocuité effectuée sur une base régulière. En plus de traiter des questions courantes en matière d'innocuité, le RPPV doit également comporter des mises à jour sur les questions nouvelles ou urgentes relativement à l'innocuité et sur la détection et l'évaluation principales des signaux abordées dans d'autres documents (ligne directrice E2C[R1] de l'ICH).

Réaction indésirable (RI)
Aux fins du présent document d'orientation, on entend par réaction indésirable une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé visé par le document, et comprend les expressions « réaction indésirable à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*[2], et « réaction indésirable », selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*[3].

Réaction indésirable grave
Aux fins du présent document d'orientation, on entend par réaction indésirable grave une réaction nocive et non intentionnelle à un produit visé par le présent document qui est provoquée par toute dose de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Ce terme comprend les expressions « réaction indésirable grave à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*[2], et « réaction indésirable grave », selon la définition du *Règlement sur les produits naturels*[3].

Annexe 3 – Coordonnées

Santé Canada est disposé à discuter, au besoin, de questions ou d'enjeux particuliers.

Drogues
Les RSA et les RSSP doivent être présentés au BPPI selon les sections sur la transmission des lignes directrices concernant le format eCTD et le format « électronique autre que le format eCTD ». Les documents présentés en format eCTD doivent être envoyés au moyen du Portail commun de demandes électroniques.

Les documents présentés en format « électronique autre que le format eCTD » doivent être envoyés sur support à l'adresse suivante :
Bureau des présentations et de la propriété intellectuelle (BPPI)
Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada
Indice de l'adresse 0201A1
101, promenade du Tunney's Pasture
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Produits de santé naturels
Les RSA et les RSSP concernant les PSN doivent être présentés au Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés de la DPSC dans un délai de 30 jours civils suivant la demande du ministre. Les DAMM doivent faire parvenir leurs renseignements et documents à l'adresse suivante :

Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Indice de l'adresse 1906A
200, promenade Eglantine
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Coordonnées des bureaux d'examen

Direction des produits de santé commercialisés

Bureau des produits pharmaceutiques et des instruments médicaux commercialisés
Courriel : hc.mpmdb.rpm-bppmmc.gpr.sc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613 946-5140
Télécopieur : 613 952-6011

Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés
Courriel : hc.mbbnhpb.rpm-gpr.bpbbsnc.sc@canada.ca
Téléphone : 613 948-6011
Télécopieur : 613 954-2354

Renseignements généraux

Si vous avez des questions et des commentaires au sujet de ce qui précède, n'hésitez pas à communiquer avec la DPSC pour obtenir des précisions. Toutes les demandes de renseignements concernant le présent document d'orientation devraient comporter la mention « Préparation et présentation des rapports de synthèse pour les produits de santé commercialisés », en objet.

Courriel : mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Pour toute demande liée au format électronique, veuillez communiquer avec Santé Canada par courriel à l'adresse suivante : ereview@hc-sc.gc.ca

Annexe 4 – Liste des documents d'orientation pertinents

Nous conseillons aux DAMM de se reporter aux versions les plus récents documents d'orientation suivants. La liste ci-après est présentée à titre d'information afin d'aider les fabricants, et n'est pas exhaustive.

Avis, documents d'orientation et lignes directrices de Santé Canada

- Lignes directrices de l'industrie : gestion des présentations de drogues
- Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation des drogues en format Electronic Common Technical Document
- Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD »
- Ligne directrice : Préparation des activités réglementaires de drogues en format Common Technical Document (CTD)
- Lignes directrices de l'industrie : Création du fichier de base du module 1 canadien (eCTD)
- Avis : Version 2.2 du schéma du module 1 canadien
- Avis : L'adoption de la directive de l'International Conference on Harmonisation (ICH) intitulée : rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques – ICH EC2 (R2), à partir du 1er mars 2013.
- Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés
- Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) (GUI-0102)
- Lignes directrices de l'industrie : Classification des observations liées aux Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) en fonction du risque (GUI-0063)

Lignes directrices du Conseil international d'harmonisation (ICH)

- Ligne directrice E2C(R2) de l'ICH : Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)
- Ligne directrice E2C(R1) de l'ICH : Rapport périodique de pharmacovigilance (RPPV)

Annexe 5 – Liste(s) sommaire(s) et tableaux de synthèse

Santé Canada s'attend à ce que les types de cas suivants soient inclus dans la liste sommaire et à ce que la déclaration répétée des cas tirés de documents et de sources réglementaires soit évitée.

• Dans le cas des drogues, les déclarations provenant de sources non sollicitées :
  - toutes les RI graves au Canada et à l'étranger;
  - toutes les RI non graves et imprévues au Canada et à l'étranger;
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada.

• Dans le cas des drogues, les déclarations de sources sollicitées lorsqu'il existe une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause de la RI :
  - toutes les RI graves au Canada et à l'étranger;
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada.

• Dans le cas des drogues, les déclarations venant d'autorités réglementaires :
  - toutes les RI graves au Canada et à l'étranger;
  - toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle, déclarée au Canada.

• Dans le cas des PSN, les déclarations de sources non sollicitées et de sources réglementaires, ainsi que de sources sollicitées lorsqu'il existe une possibilité raisonnable que le produit de santé naturel soit la cause de la RI :
  - toutes les RI d'un produit de santé naturel au Canada;
  - tout cas de RI graves et imprévues survenues à l'étranger et associées à un produit de santé naturel dont la posologie a été respectée.

La liste sommaire devrait inclure chaque patient seulement une fois, peu importe le nombre de réactions indésirables figurant dans la déclaration du dossier. S'il y a plus d'une réaction, il faut toutes les mentionner, mais le dossier doit être classé selon la RI la plus grave d'après le DAMM. Il est possible qu'un même patient soit victime de différentes RI à différentes occasions (p. ex. intervalle de plusieurs semaines durant une étude). Ces cas devraient être traités dans des déclarations distinctes. Dans de telles circonstances, le même patient pourrait figurer plus d'une fois dans une liste sommaire et il faut prévoir un système de renvoi quand cela est possible. Il faut présenter les cas en tableaux en respectant le système de l'organisme (système de classification normalisé selon les organes).

Les rubriques suivantes devraient figurer dans la liste sommaire :

- numéro de référence du dossier du DAMM;
- pays où le cas s'est produit;
- source de la déclaration (p. ex. essai clinique, littérature, déclaration spontanée, autorité réglementaire);
- âge et sexe du patient;
- dose quotidienne du produit de santé suspect (et, quand cela est pertinent, forme posologique ou voie d'administration);
- date de début de la réaction;
- dates du traitement;
- description de la réaction (la terminologie du MedDRA est recommandée);
- résultat pour le patient (au niveau du cas) (p. ex. résolu, décès, amélioration, séquelles, inconnu). Ce champ ne renvoie pas aux critères utilisés pour définir une RI « grave ». Il faut y indiquer les conséquences de la réaction selon le patient, en utilisant la pire réaction s'il y en a plusieurs.
- Commentaires, au besoin (p. ex. évaluation de la causalité si le DAMM est en désaccord avec le déclarant; produit utilisé de façon concomitante pouvant avoir joué un rôle dans les réactions [directement ou en raison

des interactions]; indication pour laquelle le produit suspect a été prescrit; le cas échéant, résultat de l'arrêt de la prise du médicament ou de la nouvelle tentative thérapeutique).

Selon le produit ou les circonstances, il pourrait être utile et pratique d'avoir recours à plus d'une liste sommaire, p. ex. pour différentes formes posologiques ou indications, si de telles différenciations favorisent la présentation ou l'interprétation de données.

Il faut présenter un tableau sommaire de chaque liste de cas. Ces tableaux contiennent habituellement plus de termes que de patients. Il est utile d'avoir recours à des tableaux (ou des colonnes) distincts pour les réactions graves et non graves et les réactions prévues et imprévues; d'autres présentations ventilées peuvent être également appropriées (p. ex. par source de déclaration). Lorsque le nombre de cas est très faible ou que les renseignements sont inappropriés pour l'un ou l'autre des tableaux, une description narrative, plutôt qu'un tableau, est jugée acceptable.

Références

1. Pour les besoins du présent document d'orientation, les « produits » comprennent ceux qui sont énoncés dans la portée.
2. *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 1, C.R.C., ch. 870. http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html
3. Glossaire de l'homologation progressive.
4. *Règlement sur les produits de santé naturels*, article 24, Rapports sur les réactions, C.R.C., DORS/2003-196. http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/index.html
5. Il peut arriver que le DAMM choisisse de conclure une entente contractuelle avec une autre partie, en vertu de laquelle cette dernière effectue certaines activités au nom du DAMM (p. ex. tenir des dossiers concernant les données sur les RI, réaliser des activités relatives à la pharmacovigilance, y compris préparer ou présenter des RSA). Dans ces cas, il incombe au DAMM de veiller à ce que tous les documents demandés par Santé Canada soient envoyés. Pour obtenir de plus amples précisions sur les BPV en ce qui concerne les responsabilités liées aux exigences de déclaration après la mise en marché d'un médicament du DAMM et de l'importateur, veuillez vous reporter au document *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) (GUI-0102)* de Santé Canada. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-pharmacovigilance-0102.html
6. Vente : est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie. Art. 2, *Loi sur les aliments et drogues*. *http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/*
7. Date de la première autorisation de mise en marché pour tout produit contenant une quelconque substance active autorisée pour toute entreprise dans le monde.
8. Agence européenne pour l'évaluation des médicaments : dates de référence et présentation de rapports de mise à jour périodique des renseignements sur l'innocuité des produits de l'Union européenne.
9. Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html.
10. Ligne directrice – *Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR)*, International Council for Harmonisation (ICH), thème E2C(R2) : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/rapport-periodique-evaluation-avantages-risques-rpear-international-conference-harmonisation-theme.html.
11. Dictionnaire médical des affaires réglementaires : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/demandes-presentations/licence-mise-marche/base-donnees-produits-sante-naturels-homologues.html.
12. Base de données sur les produits de santé naturels homologués : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/demandes-presentations/licence-mise-marche/base-donnees-produits-sante-naturels-homologues.html.
13. *Loi sur les aliments et drogues* : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/.